Aus dem Institut für Pharmakologie u. experimentelle Therapie
der Universität Breslau
Direktor: Prof. Dr. O. Eichler

Versuche an Kaninchen über die Beeinflussung von Harnmenge u. Harnchlor durch subkutane Injektionen von Coffein und destilliertem Wasser

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnheilkunde
bei der Hohen Medizinischen Fakultät
der Schlesischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Breslau

vorgelegt von

Herbert Grünig
Zahnarzt

Breslau 1939
Druck: Hochschulverlag, Karl Vater, Breslau 5, Siebenhufener Straße 11/15

Gedruckt mit Genehmigung

der Medizinischen Fakultät der Universität Breslau.

Dekan: Prof. Dr. Gutzeit

1. Berichterstatter: Doz. Dr. Vollmer

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Eichler

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Eltern in Dankbarkeit

In vorangegangenen Untersuchungen haben Vollmer und Mitarbeiter[1]) in langfristigen Bilanzversuchen an Ratten u. a. festgestellt, daß die einmalige subcutane Injektion von Coffein Veränderungen der Harnmenge und der Ausscheidung von Kalium, Natrium und Chlor über mehrere Tage bewirkt. In diesen Versuchen zeigte sich fernerhin, daß auch die subcutanen Injektionen von destilliertem Wasser in Mengen, die 0,1-0,5 % des Körpergewichtes entsprachen, die Harnmenge und die genannten Harnbestandteile veränderten. Auch diese Wirkung hielt einige Tage an. Die unter verschiedenen Bedingungen erhobenen Befunde, auf die im einzelnen nicht eingegangen werden kann, ließen auf eine wesentliche Beteiligung extrarenaler Faktoren schließen.

Die Untersuchungen unterscheiden sich von den früheren Versuchen zahlreicher Autoren über die bekannte Purinkörperdiurese prinzipiell durch die Kontrolle der Wirkung über mehrere Tage. In den früheren Arbeiten, in denen z. T. auch die Vermehrung der Chlorausscheidung, vereinzelt die vermehrte Ausscheidung anderer Mineralstoffe festgestellt und die Bedeutung extrarenaler Faktoren bei der Purindiurese in Erwägung gezogen wurde, war die Wirkung bestenfalls über einen Tag verfolgt worden.

Im Rahmen eines größeren Arbeitsprogramms, das vor allem die Wirkung des Coffeins auf den Mineralhaushalt bei einmaliger und bei oftmals wiederholter Injektion klären sollte, fiel der vorliegenden Untersuchung die Aufgabe zu, die Wirkung einmaliger Coffeingaben bei einer anderen Tierart, nämlich dem Kaninchen zu prüfen.

---

[1]) Die Untersuchungen werden im Laufe des Jahres in Naunyn-Schmiedebergs Archiv veröffentlicht; siehe ferner Diss. Irmer, Breslau, 1939.

Versuchsanordnung

Unsere Versuche wurden an 51 ungefähr gleich großen Kaninchen (1,8—2,5 kg Gewicht) durchgeführt. Diese erhielten pro Tag 300 g Futterrüben als Nahrung. Die Rübendiät wurde gewählt, weil hier der Gehalt an Wasser und Chlor weitgehend konstant ist. Die Tageszufuhr betrug:

Wasser 273 ccm,
Chlor 735 mg.

Beim Uebergang von wasser- und chlorärmerem Mischfutter auf Rübenfutter stellt sich die Harnmenge im allgemeinen nach 2—3 Tagen auf konstante Werte ein. Dagegen retinieren die Tiere verschieden lange Zeit (5 Tage bis 3 Wochen) beträchtliche Chlormengen. Diese Zeit kann dadurch verkürzt werden, daß man zu Beginn des Versuches für einige Tage große Rübenmengen (600 g) verfüttert. In einigen Versuchen wurden während solcher Tage bei einer Zufuhr von fast 1500 mg Chlor in der Nahrung, nur 150—300 mg Chlor im Harn ausgeschieden. Tiere unseres eigenen Tierstalles, die eine Normalkost mit reichlich Rüben über längere Zeit gefressen hatten, stellten sich innerhalb spätestens einer Woche auf konstante Chlorwerte ein. Diese Werte bleiben mit geringen Schwankungen über Wochen bestehen. Wir haben es allerdings vermieden, die Versuche über 20 Tage nach Einstellung auf konstante Werte auszudehnen, da bei Fütterung ausschließlich mit Rüben über Wochen die Tiere plötzlich erkranken und rasch sterben (Kontrollversuche zum Teil aus früheren Untersuchungen). Innerhalb unserer Versuchsperiode blieben die Gewichte praktisch konstant. Die Versuche wurden so ausgeführt, daß in den einzelnen Tierserien (5—7 Tiere) nicht alle Tiere gleichzeitig Coffein bezw. Wasser erhielten. Die Kaninchen verblieben während der gesamten Versuchsdauer in den Diuresekäfigen.

Die Versuche beschränkten sich auf die Feststellung der Tagesharnmenge und der täglichen Chlorausscheidung. Die Chlorbestimmung im Harn erfolgte in üblicher Weise nach Volhard. Bei der Chlorbestimmung in den Rüben wurden diese entweder erschöpfend ausgekocht oder sofort bei der Anwesenheit von $AgNO_3$ mit HNO_3 klar gekocht (Prinzip des „offenen Carius").

N o r m a l w e r t : Bei der Sichtung des Versuchsmaterials haben wir zunächst die nach der eindeutigen Einstellung der Tiere ermittelten Einzelwerte zu Normalwerten für jedes einzelne Tier, danach für die einzelnen Dosen von Coffein bezw. Wasser zusammengefaßt.

Dabei ergaben sich so einheitliche Werte sowohl hinsichtlich der Harnmenge als auch hinsichtlich des Harnchlors, daß wir für die endgültige Auswertung des Materials einen einzigen Normalwert für die Ausscheidung von Wasser aus 217 Einzelwerten, für die Ausscheidung von Chlor aus 190 Einzelwerten verwendeten.

Diese Normalwerte betrugen:

für die Harnmenge 253,5 ± 1,8 ccm,
für das Harnchlor 718,0 ± 7,75 mg.

In diesen Werten ist in üblicher Weise die Streuung des Durchschnittswertes errechnet worden.

Auswertung: Bei der Auswertung der einzelnen Versuchsgruppen (Tabelle 1, 2, 4, 5) haben wir dort, wo es möglich war, ebenfalls die Streuung der Durchschnittswerte für die einzelnen Versuchstage errechnet. Außerdem wurde in allen diesen Fällen die Differenzen und die Streuungen dieser Differenzen in bekannter Weise ermittelt und in den Tabellen angegeben.

I. Wirkung der Injektion von destilliertem Wasser auf Harnmenge und Harnchlor

Ueber die Wirkung subcutaner Injektion kleiner Mengen von Wasser auf die Harnmenge und auf das Harnchlor liegen Literaturangaben nicht vor. Bei den bereits erwähnten Untersuchungen an Ratten waren die Kontrollversuche mit destilliertem Wasser angestellt worden, um eine Beteiligung möglicher Wirkungen der Injektion an sich an den Befunden der Coffeinversuche auszuschließen. Nachdem sich bei den Ratten eine Verminderung der Chlorausscheidung am 1. Tage und eine Steigerung der Chlor- und Wasserausscheidung am 3. Tage nach der Wasserinjektion ergeben hatte, war eine entsprechende Prüfung bei unseren Kaninchen selbstverständlich. Ueber die Ergebnisse dieser Versuche geben die

Tabelle 1

für die Beeinflussung der Harnmenge und

Tabelle 2

für die Beeinflussung des Harnchlors Aufschluß.

In diesen Tabellen sind die Durchschnittswerte für die verschiedenen injizierten Wassermengen zusammengefaßt. Pro kg Tier wurden 1; 2; 3; 6 oder 9 ccm destilliertes Wasser injiziert, entsprechend der Flüssigkeitsmengen bei der Injektion von 10; 20; 30; 60 oder 90 mg Coffein/kg.

Tabelle 1: **Beeinflussung der Harnmenge**

Dosis in ccm/kg	Zahl der Tiere	Durchschnittswerte in ccm				
		1. Tag	2. Tag	3. Tag	4. Tag	5. Tag
1	3	247	282	235	242	250
2	11	261,4±114	250,9±17	249,5±17,9	238,6±6,5	250
3	11	248±12,4	243,6±6,3	248±4,9	240±9,1	236,3±7,2
6	2	252	227	267	257	250
9	3	248	232	263	245	270

Tabelle 2: **Beeinflussung des Harnchlors**

Dosis in ccm/kg	Zahl der Tiere	Durchschnittswerte in mg				
		1. Tag	2. Tag	3. Tag	4. Tag	5. Tag
1	3	660	761	771	824	724
2	11	764,5±32,6	766,1±43,5	730,6±34,5	705,4±37,5	824,2
3	11	777,3±39,2	698,1±43,9	699,8±26,6	710,3±35,6	693,4±17,3
6	2	515	754	520	759	619
9	3	720	547	652	718	723

durch subkutane Wasserinjektion

Differenzen gegenüber Normalwert				
1. Tag	2. Tag	3. Tag	4. Tag	5. Tag
— 6,5	+ 28,5	— 20,5	— 13,5	— 3,5
+ 7,9 ± 11,5	— 2,4 ± 17,1	— 4 ± 18	— 14,9 ± 6,7	— 3,5
— 5,5 ± 12,5	— 10,5 ± 6,5	— 5,4 ± 5,3	— 13.5 ± 9,3	— 17,2 ± 7,4
— 1,5	— 16,5	+ 13,5	+ 3,5	— 3,5
+ 5,5	— 21,5	+ 9,5	— 8,5	+ 16,5

durch subkutane Wasserinjektion

Differenzen gegenüber Normalwert				
1. Tag	2. Tag	3. Tag	4. Tag	5. Tag
+ 58	+ 43	+ 53	+ 106 (= + 14,8 %)	+ 6
+ 46,5 ± 33,5	+ 48,1 ± 44,2	+ 12,6 ± 35,4	— 12,6 ± 38,3	+ 106,2
+ 59,3 ± 41,2	+ 19,9 ± 44,6	— 18,2 ± 27,7	— 7,7 ± 36,5	— 24,6 ± 19,0
— 203 (— 28,3 %)	+ 36	— 208 (— 29,0 %)	+ 41	— 99 (— 13,8 %)
+ 2	— 171 (— 23,8 %)	— 66	0	— 5

Harnmenge: Wie die Tabelle 1 zeigt, wurden die meisten Versuche mit den Dosen 2 und 3 ccm/kg durchgeführt. Die übrigen Dosen waren entsprechend dem Ausfall der Coffeinversuche von geringerem Interesse. Die Durchschnittswerte der Tabelle und die ebenfalls verzeichneten Differenzen gegenüber dem Normalwert lassen keine Beeinflussung der Harnausscheidung durch die Wasserinjektion erkennen. Die Differenzen gegenüber dem Normalwert betragen im allgemeinen erheblich weniger als 10 % und sind außerdem nicht statistisch echt.

Harnchlor: Tabelle 2, die in ihrer Anlage der Tabelle 1 entspricht, zeigt folgendes: Die subkutane Injektion von 1; 2 oder 3 ccm Wasser/kg bewirkt innerhalb von 5 Tagen keine Veränderung der Chlorausscheidung. Der Wert von + 14,8 % am 4. Tage nach der Injektion von 1 ccm/kg kann unberücksichtigt bleiben, da in dieser Gruppe nur drei Versuche angestellt wurden. Es sei erwähnt, daß die bei einigen Tieren durchgeführte Untersuchung über noch mehrere Versuchstage bei den genannten Dosen ebenfalls keine Wirkung ergab. Anders liegen die Verhältnisse bei der Injektion großer Wassermengen (6 und 9 ccm). Hier kommt es zu beträchtlichen Verminderungen der Chlorausscheidung um 20 bis 30 % innerhalb der ersten Tage nach der Wasserinjektion. Auch wenn man die Werte für die Versuche mit beiden Dosen zusammenfaßt, ergeben sich am 1., 2. und 3. Tage Verminderungen um mehr als 10 %.

Die vorstehend geschilderten Versuche zeigen, daß die subkutane Injektion kleiner Flüssigkeitsmengen (0,1—0,3 % des Körpergewichts) beim Kaninchen keine Aenderungen der Harnmenge und des Harnchlors bewirkt. Bei den Coffeinversuchen mit den entsprechenden Dosen kann somit ein Einfluß der Injektion ausgeschlossen werden. Bei höheren Wassermengen wird die Harnausscheidung ebenfalls nicht beeinflußt, dagegen kommt es zu Verminderungen der Chlorausscheidung, an die bei den Coffeinversuchen zu denken wäre. Beim Kaninchen liegen die Dinge also anders als bei der Ratte.

II. Wirkung der Injektion von Coffein auf Harnmenge und Harnchlor

Unsere Untersuchungen umfassen Dosen von 10-90 mg Coff./kg. Verwendet wurde eine 1 %ige Lösung von Coffeinum purum. Die Verhältnisse werden in

Tabelle 3; 4 und 5

dargestellt, von denen die Tabelle 3 die Einzelwerte für sämtliche

48 Versuche, die Tabellen 4 und 5 die Zusammenfassung hinsichtlich Harnmenge und Harnchlor bringen. In der Zusammenfassung der Tabellen sind für die Dosen 20 und 30 mg/kg die Verhältnisse bei männlichen und weiblichen Tieren gesondert dargestellt, weil sich zum Teil Unterschiede ergeben. Die Untersuchungen erstreckten sich über mindestens 5 Tage nach der Coffeininjektion, bei einem großen Teil der Tiere über 6—8 Tage.

Harnmenge: Die im linken Teil der Tabelle 3 angegebenen Einzelwerte und ihre Auswertung in Tabelle 4 zeigen, daß das Coffein beim Kaninchen anders wirkt als bei der Ratte. Die Dosen 10 und 20 mg/kg sind völlig wirkungslos. Bei den höheren Dosen ergab sich eine Vermehrung der Tagesharnmenge lediglich am ersten Tage. Diese Vermehrung ist geringfügig (um 15 %) außerdem wird sie bei zwei von drei Versuchsgruppen durch eine Verminderung am nächsten Tage ausgeglichen. Bei den Versuchen mit 60 und 90 mg genügt die Feststellung einer Harnvermehrung nicht strengen Maßstäben der Statistik, da die Differenzen gegenüber dem Normalwert (s. Tab. 4) innerhalb des Dreifachen ihrer Streuung liegen. Wir nehmen sie trotzdem als gesichert an, weil die Streuung in den Versuchen mit 60 mg durch einen sehr niedrigen Wert (Versuch 38 der Tabelle 3) stark vergrößert wird, und weil eine Zusammenfassung der Befunde bei 60 und 90 mg/kg zu einem Ergebnis führt, das auch bei Anlegung strenger Maßstäbe echt ist. Außerdem gehen die Verhältnisse denen der 30 mg-Versuche an männlichen Tieren parallel. Jenseits des zweiten Tages nach der Coffeininjektion wurde in keiner der Versuchsgruppe eine Abweichung von der normalen Harnausscheidung festgestellt. Bemerkenswert ist die Tatsache, daß in den Versuchen mit 30 mg/kg die weiblichen Tiere anders reagierten, als die männlichen, d. h. überhaupt keine Harnvermehrung aufwiesen.

Harnchlor: Die nach Coffeininjektionen beobachteten Aenderungen der täglichen Chlorausscheidung werden durch die rechte Seite der Tabelle 3 (Einzelwerte) und durch die Tabelle 5 (Auswertung) demonstriert. Die Beeinflussung der Chlorausscheidung geht der Wirkung auf die Harnmenge nicht parallel, ein Befund, der auch in den vorangegangenen Rattenversuchen in allen Versuchsserien erhoben wurde. Die Dosis 10 mg/kg erwies sich auch hier als wirkungslos. Auffallend ist allerdings, daß die am 5. und 6. Tag ermittelten Durchschnittswerte um rund 10 % über dem Normalwert liegen. In den Versuchen mit 20 und 30 mg/kg zeigten sich Unterschiede zwischen den männlichen und weiblichen Tieren. Bei den Böcken sind die Befunde nach 20 mg/kg schwer zu deuten.

Tabelle 3

Harnmenge und Harnchlor

nach einmaligen Injektionen verschiedener Coffeinmengen: Einzelwerte

Nr.	Geschlecht	Dosis in mg/kg	Harnmenge in ccm						Harnchlor in mg					
			1. Tag	2. Tag	3. Tag	4. Tag	5. Tag	6. Tag	1. Tag	2. Tag	3. Tag	4. Tag	5. Tag	6. Tag
1	männl.	10	200	270	230	260	300	260	779	1248	670	640	735	701
2	weibl.		275	230	255	300	220	225	745	668	752	735	732	634
3	männl.		235	260	270	245	240	—	726	574	654	889	755	—
4	männl.		310	180	220	230	200	225	867	523	545	627	906	1028
5	männl.	20	180	160	200	230	215	190	612	227	680	1010	883	431
6	„		265	390	250	260	250	250	619	720	460	600	760	690
7	„		265	300	250	220	300	255	1080	700	400	778	800	650
8	„		275	200	290	340	200	230	605	482	719	963	630	721
9	„		275	200	200	400	250	255	595	500	624	1274	715	760
10	„		200	200	350	295	245	230	616	460	693	657	772	550
11	„		230	260	285	260	—	—	700	562	723	989	782	—
12	„		340	190	180	260	270	250	1011	626	535	756	731	761
13	weibl.		295	215	210	210	225	290	982	692	854	520	780	903
14	„		235	290	275	175	240	260	898	975	944	564	544	736
15	„		200	300	290	250	265	—	574	690	780	769	780	—
16	„		300	205	250	255	260	250	1024	484	543	757	660	707
17	„		250	225	220	250	270	200	745	668	752	735	732	634
18	männl.	30	235	220	200	265	300	250	951	450	600	892	950	670
19	„		265	225	250	225	265	200	700	500	705	800	1022	660

20	männl.		275	190	275	265	290	250	700	350	650	760	1108	640
21	„		275	190	200	260	280	255	860	640	600	800	1030	680
22	„		305	200	280	300	250	—	980	478	848	966	757	—
23	„		270	155	240	250	250	240	860	461	756	850	1142	670
24	„		330	270	170	320	240	210	1612	860	945	855	739	670
25	„		330	130	300	290	—	—	1110	839	1062	1232	—	—
26	„		310	180	290	310	210	—	1438	410	934	1046	617	—
27	„		250	180	280	245	210	—	727	559	793	848	625	—
28	„		300	250	275	200	—	—	807	486	1147	708	—	—
29	„		275	230	200	250	350	245	711	934	463	630	1240	706
30	„		350	260	250	310	285	265	1419	1362	884	877	991	805
31	weibl.		300	215	225	280	256	250	765	236	685	674	938	628
32	„		275	200	240	245	270	—	954	708	552	702	696	—
33	„		320	210	265	265	250	—	782	714	563	—	637	—
34	„		220	105	245	260	225	—	857	230	616	607	669	—
35	„		225	250	280	260	300	255	621	437	889	644	1323	680
36	„		250	325	200	330	350	275	690	913	489	818	950	724
37	„		280	270	245	250	250	265	1090	1013	570	707	700	800
38	männl.	60	215	210	315	255	250	—	494	684	558	613	743	—
39	„		310	145	325	245	260	—	1295	631	679	590	626	—
40	„		300	220	235	280	200	—	839	576	399	654	666	—
41	„		335	185	265	265	245	240	1257	472	572	488	780	850
42	„		299	310	230	290	250	—	944	719	619	791	779	—
43	männl.	90	260	152	315	240	250	235	718	328	691	407	1009	582
44	„		270	265	100	330	255	270	946	722	283	981	890	765
45	„		275	215	225	200	280	350	972	540	446	424	509	1076
46	„		325	175	255	250	325	200	816	309	992	642	887	490
47	weibl.		375	180	170	200	230	230	1134	315	321	338	837	324
48	„		275	200	255	200	200	220	904	382	472	483	848	778

Tabelle 4a: **Beeinflussung der Harnmenge**

a) Be-

Geschlecht	Dosis in mg/kg	Zahl der Tiere	Durchschnitts-	
			1. Tag	2. Tag
—	10	4	255	235
männl.	20	8	253,3 ± 16,5	226,1 ± 18,4
weibl.	20	5	256 ± 16,8	247 ± 17,8
männl.	30	13	290 ± 9,1	206,1 ± 11
weibl.	30	7	267,1 ± 13,1	225,6 ± 24,2
—	60	5	290 ± 18	214 ± 24,4
—	90	6	296 ± 16,8	197,8 ± 14,7

Tabelle 4b: **Beeinflussung der Harnmenge**

b) Auswertung

Dosis in mg/kg	Differenz gegenüber			
	1. Tag	2. Tag	3. Tag	4. Tag
10	+ 1,5	— 18,5	— 9,5	+ 5,5
20	+ 0,2 ± 16,6	— 27,4 ± 18,5	— 2,9 ± 18,9	+ 29,6 ± 20,2
20	+ 2,5 ± 16,9	— 6,5 ± 17,9	— 4,5 ± 13,9	— 25,5 ± 4,7
30	+ 36,5 ± 9,2	— 47,4 ± 11,1	— 6,5 ± 11,3	+ 15 ± 9,7
30	+ 13,6 ± 13,2	+ 27,9 ± 24,2	— 10,7 ± 9,2	+ 16,5 ± 10,3
60	+ 36,5 ± 18,2	— 39,5 ± 24,5	+ 19,9 ± 18,2	+ 13,5 ± 7,5
90	+ 42,5 ± 16,9	— 55,7 ± 14,8	— 33,5 ± 28,1	— 17,5 ± 19

durch subkutane Coffeininjektion

funde

werte in ccm			
3. Tag	4. Tag	5. Tag	6. Tag
244	259	240	237
250,6 ± 18,8	283 ± 19,9	247,1 ± 11,6	237,1 ± 8,2
249 ± 13.8	228 ± 4,4	252 ± 7,6	250
247 ± 11,1	268,5 ± 9,6	266,3 ± 11,8	239,4 ± 14,8
242,8 ± 9,1	270 ± 10,1	271,6 ± 14,5	261,2
273,4 ± 18,1	267 ± 7,3	241 ± 9,4	240
220 ± 28,1	236 ± 19	256,7 ± 16	250,8 ± 18,2

durch subkutane Coffeininjektion

der Befunde

Normalwert		Aenderung in Prozent	
5. Tag	6. Tag	1. Tag	2. Tag
— 13,5	— 16,5	—	—
— 6,4 ± 11,7	— 16,4 ± 8,4	—	—
— 1,5 ± 7,8	— 3,5	—	—
+ 13,5 ± 11,9	— 14,1 ± 14,9	+ 14,4	— 18,7
+ 18,1 ± 14,6	+ 7,7	—	—
— 12,5 ± 9,6	— 13,5	+ 14,4	—
+ 3,2 ± 16,1	— 2,7 ± 18,3	+ 16,8	— 22,0

Tabelle 5a: **Beeinflussung des Harnchlors**

a) Be-

Geschlecht	Dosis in mg/kg	Zahl der Tiere	Durchschnitts-	
			1. Tag	2. Tag
—	10	4	779	753
männl.	20	8	729,7 ± 65,8	534,6 ± 52,3
weibl.	20	5	844,6 ± 74	701,8 ± 70,3
männl.	30	13	991 ± 85	606,1 ± 76
weibl.	30	7	822,7 ± 55,9	607,3 ± 110
—	60	5	965,8 ± 132	616,4 ± 38,9
—	90	6	948,3 ± 78,5	532,7 ± 61,6

Tabelle 5b: **Beeinflussung des Harnchlors**

b) Auswertung

Dosis in mg/kg	Differenz gegenüber			
	1. Tag	2. Tag	3. Tag	4. Tag
10	+ 61	+ 35	— 63	+ 5
20	+ 11,7 ± 66,2	— 183,4 ± 52,9	— 113,8 ± 41,9	+ 160,4 ± 73,8
20	+ 126,6 ± 74,4	— 16,2 ± 70,5	+ 56,6 ± 60,6	— 49 ± 61,3
30	+ 273 ± 85,3	— 111,9 ± 76	+ 81 ± 53	+ 148,5 ± 42
30	+ 104,7 ± 56,4	— 110,7 ± 110	— 94,6 ± 46,7	— 26 ± 28
60	+ 247,8 ± 132	— 101,6 ± 39,6	— 152,6 ± 42,5	— 90,8 ± 44,8
90	+ 230,3 ± 78,9	— 285,3 ± 62,1	— 250,5 ± 61,5	— 172,2 ± 88,5

durch subkutane Coffeininjektion

funde

werte in mg

3. Tag	4. Tag	5. Tag	6. Tag
655	723	782	788
604,2 ± 41,2	878,4 ± 73,4	559,1 ± 24,1	651,8 ± 42,6
774,6 ± 59,7	669,0 ± 60,9	699,2 ± 12,6	745
799 ± 52	866,5 ± 41	929,2 ± 61	692 ± 15
623,4 ± 46,1	692,0 ± 26,9	844,7 ± 86,4	708 ± 31,5
565,4 ± 41,7	627,2 ± 44	718,9 ± 27,8	850
467,5 ± 61	545,8 ± 88,2	830,0 ± 62,9	669,2 ± 97,9

durch subkutane Coffeininjektion

der Befunde

Normalwert		Aenderung in Prozent				
5. Tag	6. Tag	1. Tag	2. Tag	3. Tag	4. Tag	5. Tag
+ 64	+ 70	—	—	—	—	—
+ 41 ±25,3	— 66.2 ± 43,3	—	— 25,5	— 15,9	+ 22,3	—
— 18,8±14,8	+ 27	—	—	—	—	—
+ 211,2±61,7	— 26 ± 17	+ 38	—	—	+ 20,6	+ 29,4
+ 126,7±86,7	— 10 ± 32,5	+ 14,6	—	—	—	—
+ 0,9±28,9	+ 132	—	— 14,2	— 21,3	—	—
+ 112,0±64,1	— 48,8 ± 98,2	+ 32	— 39,7	— 34,9	— 23,9	+ 15,6

Einem normalen Wert am 1. Tage folgen statistisch einwandfreie Verminderungen am 2. und 3. und eine allerdings nicht echte Vermehrung am 4. Tage. Bei 30 mg/kg dagegen ist die am 1. Tage nach der Injektion ausgeschiedene Chlormenge um rund 40 % erhöht. Einer Verminderung am 2. Tage folgt dann eine Vermehrung über drei Tage. Diese Vermehrung ist am 4. und 5. Versuchstag völlig eindeutig (s. auch Tabelle 3). Sie ist mit 20 bzw. 30 % auch nicht unerheblich. Man muß diese Befunde dahin deuten, daß 20 mg/kg Coffein zwar den Chlorhaushalt schon beeinflussen, daß aber erst 30 mg/kg eine eindeutige Wirkung aufweisen.

Der Ausfall dieser Versuche zeigt einwandfrei, daß einmalige Coffeininjektion auch beim Kaninchen eine über mehrere Tage anhaltende Wirkung auf den Mineralhaushalt besitzen.

Die weiblichen Tiere dagegen weisen bei der Dosis 20 mg/kg abgesehen von einer nicht einmal eindeutigen Vermehrung des Harnchlors am 1. Tage, keine Veränderungen auf. Eine derartige Veränderung am 1. Tage findet sich auch bei den mit 30 mg/kg behandelten Weibchen. Hier kommt es zu Verminderungen am 2. und 3. Tag und zu einer mäßigen und nicht eindeutigen Vermehrung am 5. Tage. Bei den weiblichen Tieren ist somit eine Coffeinwirkung über längere Zeit nicht festzustellen, allenfalls in den 30 mg-Versuchen eine stärkere Schwankung der Chlorwerte.

Bei den Dosen 60 mg und 90 mg/kg beginnt offenbar die toxische Dosis des Coffeins. Zwar zeigte sich bei 90 mg/kg am 1. Tage nach der Injektion noch eine vermehrte Chlorausscheidung, doch ist diese durch beträchtliche Chlorverminderungen an den drei Folgetagen erheblich überkompensiert. Nach 60 mg/kg traten nur Verminderungen auf. Wir legen bei diesen Versuchen mehr Wert auf die Feststellung des Ausbleibens einer Chlorvermehrung als auf die Feststellung der Verminderungen, da unsere Versuche mit entsprechenden Wassermengen (s. Tabelle 1) ebenfalls erniedrigte Chlorwerte ergeben hatten.

Die Coffeinversuche zeigen folgendes: Anders als bei der Ratte wird beim Kaninchen die Harnmenge nur während des ersten Tages nach der Injektion beeinflußt. Demgegenüber ist hinsichtlich der Chlorausscheidung ein analoges Verhalten der Kaninchen festzustellen, denn es zeigten die Versuche mit 30 mg/kg bei den männlichen Tieren eindeutige Steigerungen der Chlorausscheidung am 4. und 5. Tage nach der Injektion. Offenbar ist die Wirkungsbreite des Coffeins hinsichtlich dieser Wirkung wesentlich geringer als als bei der Ratte. Während die Rattenversuche im Prinzip gleich-

artige Beeinflussung der Mineralausscheidung bei Dosen von 10 bis 100 mg/kg Tier ergeben hatten, finden wir beim Kaninchen eine Wirkung nur bei 30 mg/kg, während 20 mg/kg noch nicht und 60 mg/kg nicht mehr auf die Chlorausscheidung im Sinne einer Vermehrung an späteren Versuchstagen wirkten. Bemerkenswert ist ferner, der bisher unbekannte Unterschied der Wirkung bei männlichen und weiblichen Tieren. Ein solcher Unterschied wird verständlich, da an der geschilderten Coffeinwirkung offensichtlich vorwiegend extrarenale Faktoren beteiligt sind. Unter diesen extrarenalen Faktoren wird man in erster Linie an einen Einfluß endokriner Organe denken müssen.

Zusammenfassung

Am Kaninchen wurde die Wirkung einmaliger Injektionen von destilliertem Wasser und von Coffein auf die Harnmenge und auf die Ausscheidung von Harnchlor über mehrere Tage verfolgt. Diese Versuche ergaben folgendes:

1. Die subkutane Injektion kleiner Mengen von destilliertem Wasser bewirkt keine Veränderungen. Größere Flüssigkeitsmengen haben Verminderung der Chlorausscheidung zur Folge.

2. Die subkutane Injektion von Coffein führt in einem breiteren Dosierungsbereich lediglich am 1. Tage zur Harnvermehrung. Bei der Dosis 30 mg/kg zeigte sich eine eindeutige und beträchtliche Vermehrung des Harnchlors am 4. und 5. Tage nach der Injektion. Kleinere und größere Dosen lassen diese Wirkung vermissen.

3. Die Versuche ergaben ferner einen deutlichen Wirkungsunterschied bei weiblichen und männlichen Tieren.

Lebenslauf

Am 15. März 1911 wurde ich, Herbert Grünig, in Brüx/Böhmen als Sohn des techn. Direktors Albert Grünig geboren. Nach Besuch der Volks- und Realschule in Pilsen, kam ich an die Adolf-Hitler-Schule in Breslau, wo ich 1934 das Zeugnis der Reife erwarb.

Anschließend erfüllte ich meine Arbeitsdienstpflicht. Im Wintersemester 1934/35 begann ich das Studium der Zahnheilkunde in München und setzte es in Breslau fort. Nach bestandenem Physikum legte ich in Breslau im Dezember 1938 das zahnärztliche Staatsexamen ab.

Herbert Grünig.